

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

REC'D 24 JAN 2001

WIPO

15

Applicant's or agent's file reference P1452-100A	<b>FOR FURTHER ACTION</b>	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/SE99/01729	International filing date (day/month/year) 29.09.1999	Priority date (day/month/year) 02.10.1998
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC <sub>7</sub> A 61 K 6/033, A 61 L 27/00, C 04 B 35/645		
Applicant Doxa Certex Aktiebolag et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand  06.04.2000	Date of completion of this report  18.01.2001
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer  Jack Hedlund/Els Telephone No. 08-782 25 00

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE99/01729

**I. Basis of the report****1. With regard to the elements of the international application:\***

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement) under article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

**2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.**These elements were available or furnished to this Authority in the following language english which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☒ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

**3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:**

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

**4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:**

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheet/fig \_\_\_\_\_

**5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2 (c)).\*\***

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item I and annexed to this report.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE99/01729

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	<u>1-12</u>	YES
	Claims	_____	NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>1-12</u>	YES
	Claims	_____	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-12</u>	YES
	Claims	_____	NO

**2. Citations and explanations (Rule 70.7)**

The claimed invention relates to composite materials and a method of producing the same.

The object of the invention is to provide bioactive materials comprising apatite for dental or orthopaedic use, which material comprises groups with a tendency for decomposition.

This is achieved by a method comprising densification in a closed system, where applying of pressure takes place before an end temperature for the densification is reached, and before commencing substantial decomposition of apatite phase.

The following documents are cited in the search report:

(D1) EP 0404123 A2  
(D2) WO 9011979 A1  
(D3) WO 9410100 A1

(D1) relates to living hard tissue replacement, its preparation and preparation of composite body. The replacement is prepared by subjecting a calcium phosphate base ceramic material to superplastic forming. The composite body is prepared by joining a cover of a calcium phosphate base ceramic material to a substrate of a heterogeneous material by superplastic forming.

.../...

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE99/01729

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: V

(D2) relates to a method of manufacture a composite ceramic material having a high strength combined with bioactive properties. The method includes preparing a powder mixture, mainly comprising partly a first powder, which in its used chemical state will constitute a bioinert matrix in the finished material, and partly a second powder, mainly comprising a calcium phosphate-based material. A raw compact is made of the mixture and densified through an isostatic pressing in a hot condition.

(D3) relates to a process for the preparation of microporous calcium phosphate pieces comprising hydroxylapatite. The process comprises the successive stages: a) densifying by hot isostatic pressing a calcium phosphate powder, and b) heat treatment of the densified pieces.

However, none of the documents mention anything about densification, which is performed in a closed system where applying of pressure takes place before an end temperature for the densification is reached, and before commencing decomposition of apatite phase.

Consequently, the cited documents only disclose the general state of the art, which is not considered to be of particular relevance. Therefore, the claimed invention differs from what is disclosed in the cited documents and is considered to fulfil the requirements of novelty, inventive step and industrial applicability.

**PCT REQUEST**

P1452-100A

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.09.1999 03:44:42 PM

<b>0</b>	<b>For receiving Office use only</b>	
<b>0-1</b>	International Application No.	PCT/SE99/01729
<b>0-2</b>	International Filing Date	29 -09- 1999
<b>0-3</b>	Name of receiving Office and "PCT International Application"	The Swedish Patent Office PCT International Application
<b>0-4</b>	<b>Form - PCT/RO/101 PCT Request</b>	
<b>0-4-1</b>	Prepared using	PCT-EASY Version 2.84 (updated 01.07.1999)
<b>0-5</b>	<b>Petition</b> The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
<b>0-6</b>	<b>Receiving Office (specified by the applicant)</b>	Swedish Patent Office (RO/SE)
<b>0-7</b>	<b>Applicant's or agent's file reference</b>	P1452-100A
<b>I</b>	<b>Title of invention</b>	BIOFUNCTIONAL COMPOSITE MATERIALS AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME
<b>II</b>	<b>Applicant</b>	
<b>II-1</b>	This person is:	applicant only
<b>II-2</b>	Applicant for	all designated States except US
<b>II-4</b>	Name	DOXA CERTEX AKTIEBOLAG
<b>II-5</b>	Address:	Persiljegatan 6 S-754 49 UPPSALA Sweden
<b>II-6</b>	State of nationality	SE
<b>II-7</b>	State of residence	SE
<b>III-1</b>	<b>Applicant and/or inventor</b>	
<b>III-1-1</b>	This person is:	applicant and inventor
<b>III-1-2</b>	Applicant for	US only
<b>III-1-4</b>	Name (LAST, First)	ADOLFSSON, Erik
<b>III-1-5</b>	Address:	Norrtäljegatan 7A S-754 27 UPPSALA Sweden
<b>III-1-6</b>	State of nationality	SE
<b>III-1-7</b>	State of residence	SE

## PCT REQUEST

P1452-100A

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.09.1999 03:44:42 PM

III-2	<b>Applicant and/or inventor</b>	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	HERMANSSON, Leif
III-2-5	Address:	Persiljegatan 6 S-754 49 UPPSALA Sweden
III-2-6	State of nationality	SE
III-2-7	State of residence	SE
IV-1	<b>Agent or common representative; or address for correspondence</b> The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	BJÖRKMAN, Annika
IV-1-2	Address:	HYNELL PATENTTJÄNST AB Patron Carls väg 2 S-683 40 HAGFORS/UDDEHOLM Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 563 23520
IV-1-4	Facsimile No.	+46 563 23696
IV-1-5	e-mail	headoffice@hynell.se
IV-2	<b>Additional agent(s)</b>	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	HYNELL, Magnus; KYLIN, Peter; WASSÉN, Helena; LUNDAHL, Kjell
V	<b>Designation of States</b>	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW SD SL SZ UG ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT

## PCT REQUEST

P1452-100A

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.09.1999 03:44:42 PM


V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AL AM AT (patent and utility model) AU AZ BA BB BG BR BY CA CH&LI CN CR CU CZ (patent and utility model) DE (patent and utility model) DK (patent and utility model) DM EE (patent and utility model) ES FI (patent and utility model) GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK (patent and utility model) SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW
V-5	<b>Precautionary Designation Statement</b> In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	<b>Exclusion(s) from precautionary designations</b>	NONE
VI-1	<b>Priority claim of earlier national application</b>	
VI-1-1	Filing date	02 October 1998 (02.10.1998)
VI-1-2	Number	9803385-5
VI-1-3	Country	SE
VI-2	<b>Priority document request</b> The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VII-1	<b>International Searching Authority Chosen</b>	Swedish Patent Office (ISA/SE)
VII-2	<b>Request to use results of earlier search; reference to that search</b>	
VII-2-1	Date	02 October 1998 (02.10.1998)
VII-2-2	Number	9803385-5
VII-2-3	Country (or regional Office)	SE

4/4

## PCT REQUEST

P1452-100A

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.09.1999 03:44:42 PM

<b>VIII</b>	<b>Check list</b>	<b>number of sheets</b>	<b>electronic file(s) attached</b>
VIII-1	Request	4 ✓	-
VIII-2	Description	7 ✓	-
VIII-3	Claims	2 ✓	-
VIII-4	Abstract	1 ✓	p1452a.txt
VIII-5	Drawings	0	-
VIII-7	TOTAL	14	
	<b>Accompanying items</b>	<b>paper document(s) attached</b>	<b>electronic file(s) attached</b>
VIII-8	Fee calculation sheet	✓	-
VIII-16	PCT-EASY diskette	-	diskette
VIII-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
VIII-19	Language of filing of the international application	Swedish	
IX-1	Signature of applicant or agent		
IX-1-1	Name (LAST, First)	KYLIN, Peter	

## FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	29-09-1999
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received X	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

## FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	06 DECEMBER 1999 (06.12.99)
------	--	-----------------------------

## BIOFUNKTIONELLA KOMPOSITMATERIAL OCH SÄTT ATT FRAMSTÄLLA SÅDANA

### TEKNISKT OMRÅDE

- 5 Föreliggande uppfinning rör optimala betingelser för tillverkning av biofunktionella material innehållande ämnen (faser) med benägenhet för sönderfall vid materialets tillverkning. Uppfinningen relaterar specifikt till material för användning som hållfasta medicinska implantat.

### 10 UPPFINNINGENS BAKGRUND

- Material som används i biofunktionella sammanhang innehåller ofta faser av olika karaktär. Specifikt kan vid tillverkning någon av de ingående faserna ha stor benägenhet för sönderfall vid tillverkningen, som för metaller och speciellt keramer sker vid förhöjd temperatur. Detta begynnande termiskt aktiverade sönderfall kan ha direkt negativ effekt
- 15 på slutprodukten, till exempel genom utbildning av gasformiga ämnen som bildar porer, som verkar som defekter, speciellt ur hållfasthetssynvinkel, eller genom att medverka till bildning av nya icke önskade faser. En relaterad effekt är att sönderfall av den sönderfallsbenägna fasen katalyseras av närvaro av annan fas, exempelvis en oxid, vilket leder till sönderfall vid temperaturer som avsevärt understiger dem för motsvarande rena
- 20 sönderfallsbenägna material. Närvaro av en oxid eller en metall i det biofunktionella kompositmaterialet är nödvändigt för att förbättra de mekaniska egenskaperna relaterat till ren apatit.

- Andra relaterade aspekter som dock inte rör kärnområdet i föreliggande ansökan,
- 25 behandlas förutom i litteraturen bl.a. i följande patent/patentansökningar: US 3 789 900, DE 330122, US 4 149 893, US 4 957 674, US 4 599 085, DE 29 28 007 A1, och JP 62-142 565.

### REDOGÖRELSE FÖR UPPFINNINGEN.

- 30 Föreliggande uppfinning avser kompositmaterial, och ett framställningsätt därför, vilket material innefattar minst en kemiskt mindre stabil fas, och relaterar specifikt till hållfasta keramiska implantatmaterial.

- Ändamålet med uppfinningen är att erbjuda biofunktionella material, speciellt implantat-
- 35 material för stödjande funktion som dentala eller ortopediska applikationer med optimala egenskaper genom att utnyttja tillverkningsmetoder, där speciell hänsyn tagits till de bioaktiva men kemiskt mindre stabila ingående faserna. Nyckelmoment i uppfinningen

rör reaktioner mellan icke-aktiv och aktiv (biofunktionell) fas, och hur dessa oönskade reaktioner kan minimeras eller elimineras eller styras. En ny teoretisk modell hur sönderfallet sker i kompositmaterial har tagits fram, vilken samstämmer med erhållna resultat enligt föreliggande uppfinning.

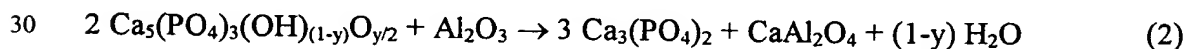
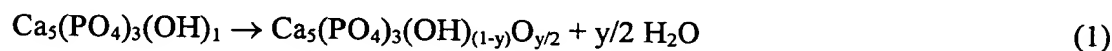
5

Enligt uppfinningen presenteras således ett material och ett sätt att framställa detta, i enlighet med bifogade patentkrav.

Kompositmaterialet enligt uppfinningen innefattar apatit i halter understigande 90 vol-%, 10 företrädesvis 5-80 vol-%, än mer föredraget 10-50 vol-% och mest föredraget 25-45 vol-%. Apatitfasen kan vara ren hydroxyapatit eller blandningar av apatitfaser, t.ex. hydroxyapatit och fluorapatit. Bioinert grundmassa i kompositmaterialet utgöres företrädesvis av en konstruktionskeram, företrädesvis en eller flera oxider, t.ex. aluminiumoxid, zirkoniumoxid och/eller titandioxid. Halten konstruktionskeram kan vara 10-95 vol-%, 15 företrädesvis 40-95 vol-% och än mer föredraget 55-85 vol-% och är lämpligen dominerande i materialet. Alternativt kan den bioinerta grundmassan utgöras av en konstruktionsmetall i samma halter, företrädesvis en Fe- eller Co-Cr-baserad eller Ti-, Ta- eller Zr-baserad konstruktionsmetall. Låga halter (företrädesvis under 10 vol-%) av andra faser kan också förekomma vid sidan av apatit och bioinert grundmassa.

20

Det har, i samband med uppfinningen, förvånande upptäckts att reaktionsmekanismen för sönderfall av apatit i systemet oxid - hydroxyapatit ej förlöper enligt vad som konventionellt presenteras i litteraturen, utan sker i två steg där först OH-grupper i hydroxyapatit, OHAp=  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ , avgår och lämnar vakanser i strukturen. När 25 vakansernas antal överstiger en kritisk nivå kan defekt OHAp reagera vidare med omgivande ämnen (t ex  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) som katalyserar sönderfallet. Reaktionens båda delsteg är



Denna typ av sönderfall framträder vid densifiering/sintring av materialet. Genom att förändra jämviktsreaktionerna kan dock sönderfall förhindras, vilket kan ske på tre principiellt olika sätt, nämligen genom att i ett slutet system sänka temperaturen, höja 35 trycket och/eller avsiktligt införa de ämnen som det aktiva ämnet vill sönderfalla till. Detta leder till att vid densifiering/ bränning/sintring av material enligt uppfinningen låg

sintringstemperatur bör användas, att förslutning måste ske tidigt innan den egentliga  
sintringsprocessen startar, och att yttre mekaniskt tryck ska påläggas kapseln innan  
densifiering startar. Det initialt pålagda trycket, dvs det tryck som läggs på innan  
densifieringen startar, skall vidare bibehållas som en minimal trycknivå under den  
5 fortsatta densifieringen, dvs trycket skall normalt inte tillåtas sjunka under det initiala  
trycket under den fortsatta densifieringen/sintringen, utan bör istället gradvis ökas.

Vid sättet enligt uppfinningen formas pulverblandningen av apatit och oxid eller metall  
lämpligen inledningsvis till en råpresskropp genom exempelvis kallisostatisk pressning  
10 (CIP) eller annan formningsmetod. Därefter densifieras/sintras råpresskroppen, varvid  
lämpliga metoder utgöres av het isostatisk pressning (HIP) eller sintring i slut  
kammare med gasövertrycksmöjligheter, övertryckssintring (GPS, gas pressure  
sintering). Vid het isostatisk pressning placeras råpresskroppen i en förformad kapsel,  
varefter kapseln försluts. Omgivande gas trycker på kapseln som överför trycket på  
15 själva råpresskroppen som densifieras. Vid övertryckssintring däremot har råpress-  
kroppen direktkontakt med gasen. I båda sintringsteknikerna kan någon typ av spärrskikt  
eller pulverbädd användas, som omger råpresskroppen. Till dessa hjälpskikt kan, enligt  
uppfinningen, med fördel sättas ämnen som sönderfaller och bildar ämnen som motverkar  
antingen sönderfall av apatit, t ex hydrat, eller ämnen som förhindrar att metallen i fallet  
20 metall-apatitkomposit kemiskt angrips.

Enligt uppfinningen skall förslutning av systemet/kapseln och tryckpåläggning utföras  
före begynnande substantiellt sönderfall av apatitfas, dvs vid temperaturer som är  
avsevärt lägre än sluttemperaturen för sintringen. I vissa fall kan tryckpåläggning utföras  
25 redan vid rumstemperatur, och generellt bör det utföras vid temperatur understigande  
900 °C, för kerambaserade kompositer företrädesvis under 800 °C, än mer föredraget  
under 700 °C, och för metallbaserade kompositer företrädesvis under 500 °C. Denna  
initiala tryckpåläggning kan vara hel eller delvis, dvs nivån för tryckpåläggningen kan  
vara lika med sluttrycket eller kan vara mindre än sluttrycket. Sluttrycket är för HIP  
30 vanligen mycket högt, oftast över 100 MPa, upp till 200 MPa eller ännu högre. För  
sintring i slutna kammare är gastrycket oftast maximalt 100-200 atm, dvs 10-20 MPa. Ett  
initialt tryck kan vara 10 MPa eller därunder, ner till omkring 0,2 MPa. Vid lägre  
temperaturer har ett sådant lågt initialt tryck primärt till uppgift att förhindra att kapsel-  
materialet expanderar som följd av ökat tryck p.g.a. temperaturförhöjningen (enligt  
35 allmänna gaslagen) eller genom att avsiktligt tillsatta ämnen börjar sönderfalla till  
gasformiga ämnen, företrädesvis vattenånga. Det är dock också tänkbart att ett initialt  
deltryck ligger på vilken som helst nivå mellan 0,2 MPa och sluttrycket. Exakt vilket

tryck som utnyttjas väljs beroende på typ av kompositsystem, typ av pulver (kornstorlek och morfologi), mängder som processas, extra avsiktligt tillsatta sönderfallsämnen samt på typ av kapsel och sintringsteknik. Sluttemperaturen är, för oxidbaserade material, typiskt minst 900 °C, vanligen minst 1000 °C och ofta minst 1100 °C. För metall-

5 baserade material är sluttemperaturen lägre, typiskt omkring 500-800 °C, vanligen 600-800 °C. Sluttryck och sluttemperatur bibehålles vanligen i omkring 1-2 timmar.

Enligt en aspekt av uppfinningen utföres tryckpåläggning och temperaturhöjning stegvis. Syftet är att stegvis lägga på ett ökat tryck alltefter behov vid temperaturhöjningen. Ett

10 första initialt tryck, som pålägges redan vid rumstemperatur och som kan hålla en nivå av t.ex. omkring 0,2-5 MPa, kan därvid ha till syfte att stabilisera kapseln. När sedan temperaturen höjs ytterligare ökar trycket inuti kapseln enligt allmänna gaslagen. Vid temperaturnivåer under temperaturnivån för begynnande sönderfall av apatitfas börjar också eventuellt extra tillsatta hjälpmedel i form av sönderfallsämnen (se också nedan)

15 att sönderfalla, vilket också leder till att trycket i kapseln ökar. Sammantaget erfordras därför en ökad trycknivå, t.ex. av omkring 1-10 MPa som mottryck. Slutligen, när man väl kommer upp i temperaturnivåer där själva materialet i råpresskroppen, apatitfasen, kan börja sönderfalla (se tidigare angivna temperaturnivåer) pålägges det önskade sluttrycket för att förhindra sådant sönderfall. Temperaturen höjes sedan till önskad

20 sluttemperatur för att bibehållas där för sintringen. Exakt hur den stegvisa tryckpåläggningen utföres beror på typ av kompositsystem, typ av pulver (kornstorlek och morfologi), mängder som processas, extra avsiktligt tillsatta sönderfallsämnen samt på typ av kapsel och sintringsteknik.

25 Utnyttjande av het isostatisk pressning (HIP) vid keramtillverkning är förvisso generellt känt i sig, och finns beskrivet även för systemet oxid-apatit, nämligen i svenskt patent 465 571. I dessa sammanhang berörs dock inte själva kapslingsförfarande - förslutning och tidig tryckpåläggning eller tillsats av hjälpmedel i spärrskikt- utan endast temperatur och tryck vid själva densifieringen. För att kunna försäkra sig mot sönderfall och

30 oönskade reaktioner vid sintringen, måste försteget till själva hetisostatpressningen (densifieringen) ävenledes beaktas, och utföras enligt föreliggande uppfinning, där förslutningstemperatur och temperatur för tryckpåläggning av kapsel, (eller gastryck i fallet med GPS) i temperaturintervallet före själva sintringen anpassas till sönderfallstendensen hos aktuella faser. Utnyttjande av isostatisk komprimering endast som en del

35 av processen för porös apatit, som i WO -A1-9410100, fungerar ej för utbildning av täta och hållfasta apatiter, och i synnerhet ej för höghållfasta biokompositer av apatit, där sönderfall sker vid betydligt lägre temperatur än för ren apatit, då oxider katalyserar

sönderfallet. Se resultat i exempel 1. Tryckpåläggning måste ske beroende på sönderfallsbenägenhet för olika oxid-apatitsystem vid temperaturer understigande de som anges i WO-A1-9410100.

- 5 Enligt en annan aspekt av uppfinningen kan, i det slutna systemet, extra sönderfallsämne avsiktligt tillsättas, vilket genererar något ämne som kompositsystemet (huvudsakligen apatitfasen) vill sönderfalla till. Härigenom motverkas sönderfall av kompositmaterialet ytterligare. I en speciell utföringsform utnyttjas således, förutom tidig förslutning och tidig tryckpåläggning i steg, även tillsats av ett sönderfallande hjälpämne i pulverform, 10 som tidigt i viss mängd bildar de faser eller någon fas som den funktionella fasen vill sönderfalla till i själva komponenten, varigenom sönderfallsreaktionen drives mot minskat sönderfall. I fallen med kompositmaterial innehållande metall och funktionell fas (apatit) kan ett andra hjälpmedel tillsättas som minskar metallreaktioner - framför allt oxidation. I dessa fall där densifiering generellt sker vid lägre temperatur än för keramer är ofta 15 metallen den mer reaktiva fasen. Hjälpmedel i dessa fall är med fördel finkorniga metallpulver, t.ex. finkornigt järnpulver eller finkornigt titanpulver, vilka reducerar syrehalten i gasmiljön runt kompositmaterialet. Hjälpämnen mot sönderfall av aktiv fas och hjälpmedel för metallfasens bevarande kan med fördel tillsättas spärrskikt eller pulverbädd som kan omge komponenten vid processningen. För att motverka sönderfall av 20 apatitfaser kan olika typer av hydrat som lätt avger hydroxylgrupper och bildar vattenånga och andra grupper (karbonat, fosfat etc) med fördel inkorporeras som hjälpmedel i spärrskikt eller pulverbädd. Material som utnyttjas som hjälpmedel på detta sätt kan generellt vara något hydrat (exempelvis hydratiserad cement eller salt med kristallvatten) som avger vatten vid temperaturer som är lägre än de temperaturer vid 25 vilka sönderfallsreaktioner i systemet oxid-apatit påbörjas, dvs vid temperaturer åtminstone under 900 °C, företrädesvis under 800 °C och än mer föredraget under 600°C. Halten hjälpmedel, då sådant utnyttjas, är generellt låg och anpassas till aktuellt system och mängden material som skall processas. I pulverbädd är halten hjälpmedel typiskt mindre eller lika med 10 vol-%, i spärrskikt mindre än ca 5 vol-%.

30

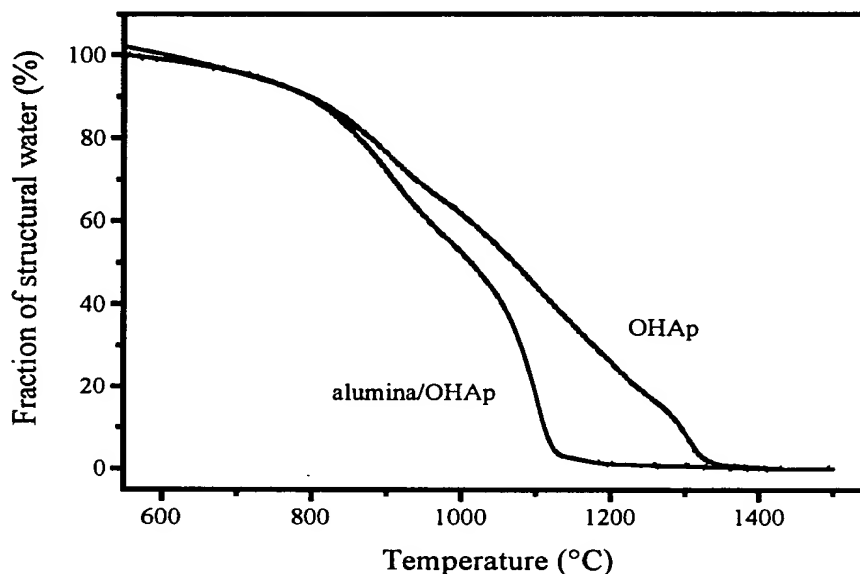
Uppfinningen preciseras ytterligare genom ett antal utföringsexempel.

#### Exempel 1.

- 35 I nedanstående figur visas ett exempel på hur vattenavgången sker från ren hydroxyapatit (OHAp) och från hydroxyapatit ingående i en komposit (aluminiumoxid med 60 vol-% hydroxyapatit). Orsak till skillnad i vattenavgång är sönderfall som för kompositen sker i delsteg enligt formel 1 och formel 2 (se den beskrivande texten ovan), och för ren

hydroxyapatit som endast sker enligt formel 1. Avgång av hydroxylgrupper accelereras vid oxidnärvaro. Kurvorna är upptagna med termogravimetrisk analys i en TG-apparat av märket Setaram TAG24. Vattenavgången är normerad till samma hydroxyapatit-innehåll.

5



### Exempel 2.

Tetragonalt stabiliserad zirkoniumoxidpulver (TZ) med 45 vol-% hydroxyapatitpulver, HA, hetisostatpressades med olika förslutnings- och tryckpåläggning men med samma slutparametrar, nämligen 1200 °C och 200 MPa under 1 h. I första fallet (TZ-HA I) förslöts kapselmaterialet av glas vid 900-950 °C, och fullt tryck pålades vid 1150°C, i det andra fallet (TZ-HA II) förslöts vid rumstemperatur och med ett övertryck av ca 5 atm upp till 650 °C, där 80 atm pålades. Vid 800 °C pålades trycket 160 MPa som vid temperaturstigning till topptemperaturen gavs sluttrycket ca 190 MPa. Analys av mikrostruktur med svepelektronmikroskop visar att TZ-HA I innehåller en mängd mycket små porer, och att en del av den tetragonala fasen övergått till kubisk fas, samtidigt som HA sönderfallit till TCP,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ . Porer härrör med stor sannolikhet från avgivna OH-grupper. För TZ-HA II erhålls heltätt material med bibehållen tetragonal struktur, vilket är gynnsamt för brottseghet och hållfasthet. Som kommentar kan anges att sönderfall av HA till TCP - som frigör CaO som medverkar till fasomvandling av tetragonal fas till kubisk fas - är svår-detekterbar i grövre mikrostruktur, då sönderfallsreaktionerna sker i

11 -01- 2000

gränssnittet mellan TZ och HA, och andelen reagerat beror av mikrostruktur (fördelning TZ-korn och HA-korn, samt storleken på kornen).

### Exempel 3.

- 5 Titandioxid, T och hydroxyapatit (HA) blandades och sammaldes i en kulkvarn med Sialon-malkroppar och isopropanol som lösningsmedel under 4 dygn. Lösningsmedlet avdrevs i ugn i dragskåp vid 90 °C, och sluttorkades vid 450 °C under 2 h. Halten HA var 30 vol-%. Prover hetsisostatpressades vid olika förslutnings- och tryckpåläggning. I försök A skedde förslutning vid rumstemperatur och ett tryck av 3 atm övertryck
- 10 pålades, som bibehölls till 700 °C, där sluttrycket 160 MPa pålades och temperaturen höjdes till 900°C och konstanthölls under 1 h. I försök B skedde förslutning och slutligt tryckpåläggning, 160 MPa, direkt vid 900 °C med hålltiden 1h. Prover från försök A innehåller de önskade faserna rutil och HA, medan i försök B kan konstateras viss sönderfall och bildning av titanat,  $\text{CaTiO}_3$  tillsammans med TCP,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ . Ingen
- 15 nämnvärd porositet har iakttagits. Även här är detekterbarhet genom fasanalys med röntgendiffraktion avhängigt halt HA och mikrostruktur. Dock är tendensen för bildning av titanat påtaglig. Generellt är sönderfall av HA svår att detektera vid förekomst av HA understigande ca 20 vol-% i kompositen.

### 20 Exempel 4.

- Aluminiumoxid blandades med hydroxyapatit, HA, enligt sätt beskrivet i Exempel 2. Halten HA var 45 vol-%. Prover densifierades dels med hetpressning (HP) vid 1200 °C, 25 MPa under 2 h, och dels genom het isostatisk pressning (HIP) med full tryckpåläggning, 160 MPa vid 700 °C, och temperaturuppgång till 1200 °C och hålltid 2h. I
- 25 hetpressade prover erhålls sönderfall av HA till TCP,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , medan de hetisostatiskt pressade proven är fasmässigt korrekta med förekomst av aluminiumoxid och HA.

### Exempel 5.

- Ett finkornigt stålpulver, 316L, blandas med 40 vol-% hydroxyapatit, HA enligt exempel
- 30 2, men med den skillnaden att avdrivning av lösningsmedlet sker i vakuum vid 200 °C. Materialet, en kall isostatiskt pressad kropp, placeras i för hetisostatisk pressning avsedd kapsel, som försluts under vakuum. Sluttryck av 160 MPa pålägges vid 600 °C under 1 h. Mikrostrukturanalys (SEM) och fasanalys (röntgendiffraktion) visar att heltätt material med bibehållen HA-fas föreligger i slutprodukten. I spärrskiktet av bornitrid hade extra
- 35 finkornigt metallpulver av 316 L av koncentration 10 vol-% tillsatts och finfördelats genom sammalning under 2 dygn.

## PATENTKRAV

1. Sätt att framställa ett biofunktionellt kompositmaterial, innefattande apatit, för dentalt eller ortopediskt bruk, vilket material innefattar sönderfallsbenägna (t.ex. förångbara) grupper, varvid densifiering av materialet utföres vid höga temperaturer under tryck,  
5 k ä n n e t e c k n a t av att densifieringen utförs i ett slutet system där tryckpåläggning delvis eller helt sker före det att en sluttemperatur för densifieringen uppnås, och före begynnande substantiellt sönderfall av apatitfas.
2. Sätt enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t av att sagda sönderfallsbenägna grupper  
10 utgöres av hydroxyl, karbonat, fosfat, halogen eller en kombination därav.
3. Sätt enligt något av ovanstående krav, k ä n n e t e c k n a t av att en fas i materialet innefattar en konstruktionskeram, företrädesvis en oxid, mest föredraget aluminiumoxid, zirkoniumoxid eller titandioxid, i en halt av 10-95 vol-%, företrädesvis 40-95 vol-% och  
15 än mer föredraget 55-85 vol-%.
4. Sätt enligt något av kraven 1-2, k ä n n e t e c k n a t av att en fas i materialet innefattar en konstruktionsmetall, företrädesvis Fe- eller Co-Cr-baserad eller Ti-, Ta- eller Zr-baserad, i en halt av 10-95 vol-%, företrädesvis 40-95 vol-% och än mer föredraget  
20 55-85 vol-%.
5. Sätt enligt något av ovanstående krav, k ä n n e t e c k n a t av att sagda kompositmaterial innefattar hydroxyapatit och/eller annan apatit i en halt av 5-80 vol-%, företrädesvis 10-50 vol-% och än mer föredraget 25-45 vol-%.  
25
6. Sätt enligt något av kraven 1-5, k ä n n e t e c k n a t av att sagda förslutning av systemet och tryckpåläggning sker vid temperatur understigande 900 °C, för kerambaserade kompositer företrädesvis under 800 °C, än mer föredraget under 700 °C, och för metallbaserade kompositer företrädesvis under 500 °C.  
30
7. Sätt enligt något av ovanstående krav, k ä n n e t e c k n a t av att sagda densifiering av materialet drives till en sluttemperatur överstigande 900 °C, företrädesvis överstigande 1000 °C och än mer föredraget överstigande 1100 °C, för kerambaserade kompositer, eller 500-800 °C, företrädesvis 600-800 °C för metallbaserade kompositer,  
35 och ett sluttryck överstigande 100 MPa, företrädesvis upp till 200 MPa.

8. Sätt enligt något av ovanstående krav, k ä n n e t e c k n a t av att sagda tryckpåläggning utföres som en delvis tryckpåläggning, före det att en sluttemperatur för densifieringen uppnås, och före begynnande sönderfall av apatitfas, varvid ett deltryck av 0,2-10 MPa pålägges.

5

9. Sätt enligt något av ovanstående krav, k ä n n e t e c k n a t av att sagda densifiering av materialet utföres stegvis, varvid initialt ett första deltryck pålägges, företrädesvis av omkring 0,2-5 MPa, och bibehålles upp till en första temperatur, varefter ett andra deltryck pålägges, företrädesvis av omkring 1-10 MPa, och bibehålles upp till en andra temperatur, varefter eventuellt ytterligare deltryck pålägges, eller ett sluttryck och en sluttemperatur pålägges.

10

10. Sätt enligt något av ovanstående krav, k ä n n e t e c k n a t av att ett eller flera hjälpmedel för att ytterligare undertrycka oönskade reaktioner, som sönderfall och oxidation, tillsätts till ett spärrskikt vid densifiering genom het isostatisk pressning eller till en pulverbädd vid densifiering genom övertryckssintring.

15

11. Sätt enligt krav 10, k ä n n e t e c k n a t av att sagda hjälpmedel är finkornigt metallpulver och/ eller lättsönderdelat hydrat.

20

12. Biofunktionellt kompositmaterial, innefattande apatit, för dentalt eller ortopediskt bruk, vilket material innefattar sönderfallsbenägna (t.ex. förångbara) grupper, k ä n n e t e c k n a t av att det framställts medelst ett sätt enligt något av ovanstående krav.

### SAMMANFATTNING

Föreliggande uppfinning relaterar till sätt att framställa förbättrade biofunktionella kompositmaterial baserade på apatit, främst för stödjande funktion i dentala och ortopediska applikationer, genom att i framställningsmetoder utnyttjande slutna system  
5 anpassa förslutningstemperatur och tryckpåläggning till reaktionstendenser hos materialen vid deras tillverkning, samt att eventuellt, genom tillsatser av hjälpmedel, ytterligare motverka dylika reaktionstendenser och sönderfallsbenägenheter.

**FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY**

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece			TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	ML	Mali	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MN	Mongolia	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MR	Mauritania	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MW	Malawi	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	MX	Mexico	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NE	Niger	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NL	Netherlands	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NO	Norway	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	NZ	New Zealand		
CM	Cameroon			PL	Poland		
CN	China	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstan	RO	Romania		
CZ	Czech Republic	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
DE	Germany	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Denmark	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapore		

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 99/01729

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 6/033, A61L 27/00, C04B 35/645

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: A61K, A61L, C04B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0404123 A2 (AGENCY OF INDUSTRIAL SCIENCE AND TECHNOLOGY OF MINISTRY OF INTERNATIONAL TRADE AND INDUSTRY), 27 December 1990 (27.12.90) --	1-12
A	WO 9011979 A1 (STIFTELSEN CENTRUM FÖR DENATALTEKNIK OCH BIOMATERIAL I HUDDINGE), 18 October 1990 (18.10.90) --	1-12
A	WO 9410100 A1 (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE), 11 May 1994 (11.05.94) -- -----	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 February 2000

Date of mailing of the international search report

2000-02-16

Name and mailing address of the ISA:

Swedish Patent Office  
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM  
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Jack Hedlund/mj  
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

02/12/99

International application No.  
PCT/SE 99/01729

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0404123 A2	27/12/90	DE 69025987 D,T JP 4038949 A US 5123844 A JP 3021254 A JP 2810965 B JP 3023941 A	28/11/96 10/02/92 23/06/92 30/01/91 15/10/98 31/01/91
WO 9011979 A1	18/10/90	AT 132471 T AU 5528790 A DE 69024647 D,T DK 467948 T EP 0467948 A,B ES 2081982 T HK 128096 A JP 4504403 T SE 465571 B,C SE 8901294 A US 5306673 A	15/01/96 05/11/90 30/05/96 26/02/96 29/01/92 16/03/96 26/07/96 06/08/92 30/09/91 11/10/90 26/04/94
WO 9410100 A1	11/05/94	FR 2697243 A	29/04/94